Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.
(Direktor: Geheimer Rat Professor Dr. Marchand.)

Über die Entstehung melanotischer Tumoren und des melanotischen Pigmentes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Richard Stephan
aus B.-Baden.

ACAD. LEOBEN BIBL.

LEIPZIG.
Druck von Emil Lehmann
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 25. Juli 1910.

Referent: Herr Geheimer Rat Prof. Dr. Marchand.

Meinen lieben Eltern

in aufrichtigster Dankbarkeit

zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546804_0093

Vorwort.

Der vorliegende kurze geschichtliche Rückblick über die Entwicklung der Frage von den melantonischen Tumoren und des melanotischen Pigmentes entstand als Einleitung zu einer größeren pathologisch-anatomischen Bearbeitung dreier Fälle von melantonischen Tumoren, die im pathologischen Institut der Universität Leipzig zur Sektion kamen. Dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Geheimen Rat Professor Dr. Marchand verdanke ich die Anregung zu dieser Arbeit. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer auch an dieser Stelle für die gütige Ueberlassung des Materials und die liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung der Arbeit meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Da die gesamte Arbeit den Rahmen einer Dissertation wesentlich überschritten hätte, habe ich mich darauf beschränkt, den vorliegenden Teil gesondert als Dissertation einer hohen medizinischen Fakultät der Universität Leipzig einzureichen. Der bereits fertig gestellte, übrige Teil wird an anderer Stelle zur Veröffentlichung kommen.

Es entspricht der ursprünglich beabsichtigten Einfügung des historischen Abschnittes in die Gesamtarbeit der Charakter dieser Veröffentlichung: Ich habe mich im wesentlichen auf eine chronologische Zusammenstellung der in Frage kommenden Hauptgesichtspunkte beschränkt, ohne näher auf eine

kritische Würdigung insbesondere der neueren Arbeiten einzugehen. Diese finden sich vielmehr kritisch besprochen im zweiten Teil der Arbeit im Anschluß an meine eigenen Befunde. Ich habe an jener Stelle auch meinen Standpunkt in der Melanomfrage auf Grund meiner Ergebnisse präzisiert.

Die Erläuterung zu dem rein technischen Teil der pathologisch-anatomischen Bearbeitung finden sich ebenfalls im zweiten Teile. Ich möchte jedoch auch hier nicht versäumen, Herrn Privatdozent Dr. Versé für die freundlichst gewährte Hülfe in Rat und Tat aufrichtig Dank zu sagen.

Es ist bekannt, in welch ausgedehntem Maße die Frage der melanotischen Neubildungen im Laufe der letzten Jahrzehnte diskutiert wurde, ebenso bekannt die Tatsache, daß von einer Uebereinstimmung der Ansichten auf diesem Gebiete heute fast weniger denn je die Rede sein kann. Als Mutterboden der malignen Pigmentgeschwülste werden fast ausnahmslos der Naevus pigmentosus einerseits, die Pigmentzellen der Chorioidea anderseits angenommen und es ist durchaus symptomatisch für die Selbstverständlichkeit dieser Ansicht, daß sogar das Verhältnis der Häufigkeit dieser beiden Geschwulstarten zu einander wiederholt berechnet wurde: Just fand auf 112 Naevustumoren 26 pigmentierte Chorioidealgeschwülste, bei Eiselt werden die entsprechenden Zahlen auf 104:47 angegeben. Eine dritte Möglichkeit der Histogenese wird bei beiden Autoren gar nicht erwähnt. Wenn dabei fast durchweg eine Einigung in der Frage der Chorioidealgeschwülste zu bemerken ist, kann das nicht weiter wunder nehmen: Die physiologische Pigmentzelle der Chorioidea ist hier unzweifelhaft als Tumorbildner erwiesen. Und damit ist die Frage des Geschwulstcharakters gelöst, zum mindesten aber die Entscheidung der Entwicklungsgeschichte zugeschoben. Anders beim Naevus, bzw. dem von diesen ausgehenden Tumoren! Hier ist der Primärherd schon pathologischer

Natur, damit aber die Lösung der Streitfrage allein vom pathologischen Anatomen zu erwarten. Der Naevus pigmentosus hat denn auch eine außerordentlich reichliche Bearbeitung erfahren, auf deren historische Entwicklung ich unten kurz zurückkommen werde. Jedenfalls hat v. Recklinghausen (79) nicht recht behalten, wenn er von den Naevi schlechthin schreibt: „Sie interessieren, da sie nur Schönheitsfehler sind, den pathologischen Anatomen gewöhnlich nicht."

In merkwürdiger fast stillschweigender Uebereinstimmung der Autoren werden dabei die von der Haut ausgehenden malignen Melanome stets von einem praeexistierenden Naevus pigmentosus hergeleitet. Ravenna (76) hat, m. E., nach als Erster darauf hingewiesen, daß die Bedeutung der Naevi für die Entstehung der Pigmentgeschwülste überschätzt wurde und wird, wenngleich die Deutung seines Falles keineswegs als unbestritten und einwandfrei zu gelten hat. Neuerdings aber haben Reines (78) und Krompecher (50) gezeigt, das der Naevus, aus begreiflichen onkologischen Gründen, zwar eine Praedisposition schafft, aber durchaus nicht Conditio sine qua non für die Entstehung des melanotischen Hauttumors ist, daß vielmehr auch die Basalepithelien der Epidermis, und selbst die Talg- und Schweißdrüsenepithelien als Tumorbildner fungieren können. Im letzten Jahrzehnt ist weiterhin erwiesen worden, daß in zahlreichen Fällen auch von den Zellelementen der verschiedensten, anderen Organe maligne Melanome ihren Ursprung nehmen können. Es liegt kein Grund vor, Ravenna (l. c.) zu widersprechen, wenn er behauptet, daß ein großer Teil dieser Fälle möglicherweise eine irrtümliche Aufklärung gefunden habe: Der Primärtumor sollte vor Jahren exstirpiert, diese Tatsache aber bei der pathologischen Bearbeitung später übersehen worden sein.

Dobbertins (30) Veröffentlichung ist ein Schulfall dieser Art. Zu weit aber führt sicherlich Laraß (54) Verallgemeinerung dieser Behauptung: Orth (69) und Reinhardt (80) haben unbestritten primäre Melanome der Nebenniere, Wiener (112) ein solches des Rektums gesehen, und neuerdings haben Wieting und Hamdi (114) einen primären, melanotischen Gallenblasentumor beschrieben, um nur einige Beispiele herauszugreifen. Die von den weichen Häuten des Rückenmarkes und der Dura mater ausgehenden Melanome nehmen dabei eine besondere Stellung ein, und können, vorläufig wenigstens, nicht in diesem Sinne ausgelegt werden. Zwar hat neuerdings Pick (70) wieder den Versuch unternommen, die Pigmentzellen der Pia und Chorioidea sowie die Naevuszellen als einheitliche Gebilde zu indentifizieren und sie entwicklungsgeschichtlich von einer gemeinsamen Matrix zu deduzieren; es ist somit lediglich eine logische Folgerung seinerseits, wenn er auch den melanotischen Tumoren einen einheitlichen Charakter zuschreibt, ganz gleichgültig, ob sie in der Haut oder Pia primaer auftreten. Ich glaube aber, er ist heute noch entschieden verfrüht, im Sinne Picks zu verallgemeinen. Wir müssen uns vorläufig darauf beschränken, das physiologische Vorkommen verästelter Pigmentzellen in der Pia mater zu registrieren und anzuerkennen, daß auch sie in seltenen Fällen zu melantonischen Tumorbildnern werden können.

Jedenfalls kommen als Ausgangspunkte der melanotischen Neoplasmen im wesentlichen immer noch Chorioidea und Haut in Frage, jede andere Histogenese muß als Besonderheit angesprochen werden und kann erst nach Ausschluß aller Irrtümer, besonders der oben erwähnten früheren Exstirpation des Primärtumors, anerkannt werden. In wieweit der Naevus pigmentosus eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung spielt, muß ebenfalls einer weiteren, sorgfältigen Prüfung überlassen

bleiben und ist mit Sicherheit nur von dem Studium der frühesten Stadien zu erwarten.

Die historische Entwicklung der Ansichten über die von der Haut ausgehenden malignen Melanome ist so eng mit der Naevusfrage verknüpft, daß beide nur gemeinsam besprochen werden können. Der springende Punkt dabei ist bekanntlich die Streitfrage: Sarkom oder Karzinom, m. a. W. sind die Naevuszellen mesodermaler oder ektodermaler Natur? Wir brauchen nicht weiter als bis zum Jahre 1880 zurückzugehen, um auf die erste einschlägige Veröffentlichung zu stoßen. Das Verdienst, die Frage angeschnitten zu haben, gebührt unzweifelhaft Demiéville (11). Wohl haben schon früher Joh. Müller, Rokitansky und Förster über das gleiche Thema geschrieben, bekannt ist wohl auch allgemein Virchows (108) Standpunkt, der in seinem berühmten Geschwulstwerk einfache Melanome, Melanosarkome und Melanokarzinome unterschied, und ferner meinte, daß „genau genommen eine Fleischwarze ein unentwickeltes Sarkom sei“. Von histogenetischen Gesichtspunkten aus aber hat erstmals Demiéville die Frage behandelt, so daß wir ihm unbedenklich die Priorität zuerkennen dürfen. Der Befund von Zusammenhängen zwischen den sog. Naevuszellen und Blutgefäßendothelien der Cutis, das Vorhandensein von Lumina in den Naevuszellhaufen und das Fehlen irgendwelcher Beteiligung der Lymphgefäße der Subkutis bestimmte ihn, den Naevus als Haemangioendotheliom anzusehen. Ihm schloß sich bald darauf Kawka (42) voll und ganz an. Dagegen gelangte v. Recklinghausen (79) per exclusionem zu dem Ergebnis daß es sich nur um Lymphangioendotheliome handeln könne. Die Anschauungen Demiévilles und v. Recklinghausens waren im folgenden Jahrzehnt fast ausschließlich Gegenstand der Erörterung, zu ihren Anhängern zählen aus jener Zeit Riehl

(85), v. Planner (73), Lanz (53), und Ledham Green (26), während Jadassohn (32) die Naevi den Neurofibromen zurechnet, eine Ansicht, die außer ihm nur von Soldan (119) geteilt wird.

Das Gemeinsame aller bisher erwähnten Befunde beruht aber in der Herleitung der Naevuszellen vom Mesoderm, und damit in der Charakterisierung der Sarkomnatur der melanotischen Tumoren. Die Theorie der mesodermalen Genese hat inzwischen außerordentlich an Anhängerschaft verloren und ist heute merkwürdigerweise fast nur noch von den Hand- und Lehrbüchern übernommen. Die größeren speziellen Arbeiten, in denen die alte Anschauung von der mesodermalen Abstammung weiterhin verfochten wird, sind bald aufgezählt: Bauer (6) kommt als Schüler v. Recklinghausens zu dem gleichen Ergebnis wie dieser. Ehrmann (16), Trambusti (104), Löwenbach (58), Fick (19), Schütz (101) und Riecke (84) sind des weiteren Anhänger der mesodermalen Genese. Von ihnen gelangt nur Riecke zu einem bemerkenswerten, neuen Resultat: Er bringt die Naevuszellen in genetischen Zusammenhang mit den Bindegewebszellen der embryonalen Cutis. Die Wachstumstendenz soll dabei von unten nach oben gerichtet sein. Bei der Beurteilung des Wertes all dieser Veröffentlichungen vom pathologisch-anatomischen Standpunkte ist wohl zu beachten, daß diese Autoren ohne Ausnahme Dermatologen sind. Ein durchaus nicht belangloses Moment! Denn ihnen steht im allgemeinen nur das Material Erwachsener zur Verfügung, ein Uebelstand, den beispielsweise Schütz selbst beklagt und dessentwegen er sich auch keine bindenden Schlüsse aus seinen mikroskopischen Bildern zu ziehen wagt. Wenn aber heute die Forderung Unna's (106), dass Naevi „hereditär veranlagte oder embryonal angelegte, zu verschiedenen Zeiten des Lebens

sichtbar werdende und äußerlich langsam sich entwickelnde, durch Farbe oder Form der Oberfläche auffallende, umschriebene kleine Mißbildungen der Haut“ sind, allgemein anerkannt ist, so ergibt sich daraus ohne weiteres, daß die Genese einwandfrei nur an Foeten, Neugeborenen oder Kindern der ersten Lebensjahre studiert werden darf und kann. Diese Forderung aber haben allein die Anhänger der zweiten Theorie erfüllt, die die Naevuszellen vom Epithel der Epidermis herleiten und damit der mesodermalen die ektodermale Genese gegenüberstellen.

Die Lehre von der ektodermalen, speziell epidermoidalen Herkunft stammt von Unna (107). Abesser (2) bestreitet zwar die Priorität Unnas und will sie dem Italiener Durante (116) zusprechen, meiner Ansicht nach aber ganz mit Unrecht. Denn aus den im Archivo di Palascino von diesem veröffentlichten Befunden läßt sich bei Kenntnis der heutigen Anschauungen wohl etwas Derartiges herauslesen, Durante selbst hat aber zweifellos die Theorie von der ektodermalen Genese nie vertreten oder auch nur angeregt. Nach Unna schnüren sich noch intrauterin Komplexe von Stachelzellen der Epidermis von der Umgebung ab, verlieren dabei ihre bisherigen morphologischen Kennzeichen, sie „metaplasieren“, und werden dann sekundär in die Cutis verlagert, sie „tropfen ab“. Aus dieser Abkunft soll sich ferner zwanglos der alveoläre Bau der malignen Melanome, id est der Melano-Karzinome, erklären. Delbanco (12) ein Schüler Unnas, schloß sich dessen Lehre in allen Punkten an, ja, er konnte sogar deren Richtigkeit durch wichtige histologische Befunde erhärten: Es gelang ihm nämlich den etappenweisen Uebergang von Stachelzellepithelien zu Naevuszellen unter ganz allmählichem Verlust von Protoplasmafaserung und Interzellularbrücken in seinen Präparaten deutlich nachzuweisen. Seine

Ansicht, daß die Abführung zur Cutis in Lymphbahnen erfolge, wurde später wiederholt als mikroskopischer Irrtum erkannt, so zuletzt einwandsfrei von Della Faverra (18), sie ist im übrigen aber auch durchaus belanglos für die Frage der Genese. Weiterhin sahen Hodara (31) und Kromayer (47) die Protoplasmafaserung und Interzellularbrücken nicht allein in ausgebildeten Naevuszellen, sie konnten sie selbst in den Zellelementen der melanotischen Tumoren nachweisen.

Als weitere Anhänger Unnas führe ich an Scheuber (92), Waelsch (111) und Joseph (37); der Letztere läßt allerdings auch die Möglichkeit einer mesodermalen Genese offen.

In entschiedener Weise bekannte sich dann Marchand (62), auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Betrachtungen, zu den Anhängern der epithelialen Genese. Seine Ausführungen auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft zu München veranlaßten eine erneute, rege Beschäftigung mit diesem Zweig pathologischer Forschung und in der Folge traten Judalewitsch (38), Andry (4), Abesser (2), Larass (54), Katsurata (40) und Möller (63) mit Bestimmtheit für den epithelialen Charakter des Naevus und die Karzinomnatur der von der Haut ausgehenden malignen Melanome ein. Judalewitsch erkannte dabei den Vorgang des „Abtropfens“ als eine sekundäre, durch wucherndes Bindegewebe ausgelöste Erscheinung, während Abesser (2) in einer vorzüglichen, erschöpfenden Untersuchungsreihe die Desmoplasie der Epithelzelle zur Naevuszelle nachweisen konnte, eine gleichzeitige Umwandlung in Bindegewebszellen aber sicher ausschloß. Diesen letzteren Befund wollte nämlich Kromayer (4248) erhoben haben, der in seinen ersten Veröffentlichungen die Unna'sche Lehre energisch bestritten hatte, sich aber später von deren Richtigkeit überzeugen

mußte. In weiteren Arbeiten dehnte er dann den Prozeß des „Abtropfens“ auch auf Schleimhäute aus und sieht darin einen durchaus physiologischen Vorgang des foetalen Leben, dessen Endresultat einerseits die Entstehung der Cutis aus der Epidermis, andererseits der Submucosa aus der Mucosa darstellen soll. Im Naevus sieht er lediglich eine Steigerung der physiologischen Desmoplasie mit gleichzeitiger Aenderung des Zellcharakters, also eine Anaplasie im Sinne v. Hansemanns (28). Zu noch weittragenderen Schlüssen gelangte Krompecher (49) beim Studium der von Kromayer beschriebenen melanotischen Basalzellenkarzinome: Die Beobachtung der Umwandlung von epithelialen Tumorzellen zu bindegewebigen Elementen ist für ihn Grund genug, die Spezifität der Keimblätter zu negieren und zu resumieren, daß „nach allem die Produkte der verschiedenen Keimblätter nicht mehr scharf von einander getrennt werden können,“ wobei ihm als weitere gewichtige Stütze die Tatsache erscheint, daß Marchand (117 u. 118) die Entstehung von Fibrillen aus endothelialen Zellen nachgewiesen hat.

Für die epitheliale Genese traten ferner Grahl (25), Pollio (74) und Reines (78) ein; letzterer will dabei, wie schon oben angedeutet, auch den Basalepithelien der Epidermis die Fähigkeit der Bildung melanotischer Tumoren zuerkennen, zum mindesten soll der Naevus nicht allein beteiligt sein. Und schließlich haben in neuester Zeit Wieting und Hamdi (114) einerseits, Della Faverra (18) andrerseits exakte Beweise für den Karzinomcharakter der melanotischen Tumoren, resp. die ektodermale Natur der Naevuszellen erbracht. Wieting und Hamdi erkennen überhaupt nur eine epitheliale Pigmentbildung an, die Pigmentierung mesodermaler Zellabkömmlinge soll ausschließlich durch sekundäre Aufnahme möglich sein. Es braucht dem-

zufolge kaum besonders erwähnt zu werden, daß für sie nur epitheliale melanotische Tumoren existieren, für die sie die allgemeine Bezeichnung „maligne Melanome“ vorschlagen. Della Faverra (l. c.) schließlich wies an Naevi ganz jugendlicher Individuen den direkten Uebergang von Stachelzellen in Naevuszellen nach.

Es erübrigt noch, der bekannten Ribbert'schen Anschauung Erwähnung zu tun: Ribbert (81) versuchte als Erster, die Melanomfrage von einheitlichen Gesichtspunkten zu lösen. Nach ihm bauen sich die melanotischen Tumoren aus einer bestimmt charakterisierten Zellart auf, den Chromatophoren. Haut und Aderhaut sollen diese schon physiologisch beherbergen. In der Haut entsprechen sie den Naevuszellen. Ihrer Herkunft nach sollen sie mesodermal sein.

Eine erschöpfende Uebersicht der Naevusliteratur ist zuletzt von Della Faverra (l. c.) gegeben worden. Ich vermisse darin nur die Zeitangabe des Erscheinens der einzelnen Arbeiten, da sich natürlich nur unter deren Berücksichtigung ein klares Bild gewinnen läßt. Um Wiederholungen zu vermeiden, ergänze ich kurz Della Faverras Tabelle in dieser Richtung: Seit Unnas Auftreten (1893) sind 27 größere Arbeiten über die Naevusfrage erschienen; 8 Autoren bekennen sich davon zur mesodermalen, 19 dagegen zur ektodermalen Genese. Und schließlich verfechten seit Marchands Referat (1900) ausschließlich 4 Dermatologen den bindegewebigen Charakter der Naevuszellen; in 12 größeren Untersuchungen aber haben sich seitdem 14 Pathologen unter zum Teil ganz neuen Gesichtspunkten entschieden gegen deren Ansicht ausgesprochen. Es ist demgemäß kaum übertrieben, von einer fast ausnahmslosen Anerkennung der Unna'schen Theorie zu sprechen.

Allerdings kann ich diese Behauptung nur von den ein-

schlägigen Spezialarbeiten, nicht dagegen von den größeren Sammelwerken des letzten Dezenniums aufrecht erhalten. In diesen dominieren fast ausschließlich die älteren Anschauungen: Thoma (105) räumt dem Naevus pigmentosus nur eine nebensächliche Rolle bei der Tumorgenese ein, im übrigen sollen alle melanotischen Neubildungen sarkomatöser Natur sein. v. Hansemann (28) sieht in Naevuszellen „anaplastische" Bindegewebszellen, die nur eines geringen Anstoßes zum Wachstum bedürfen; es resultieren Melanosarkome. Kaufmann (41) und Dürck (14) bekennen sich zu derselben Ansicht und auch Borst (10) ist Anhänger der mesodermalen Genese. Seine Ansicht variiert aber darin, daß sie den Chromatophoren Ribberts, i. e. den Naevuszellen, überhaupt keinen Anteil an der Geschwulstgenese zuerkennen will. Ziegler (115) und Schmauß (15) halten an der v. Recklinghausen'schen Ansicht fest, während Lewin (57) sich weder für das eine noch für das andere mit Bestimmtheit entscheiden kann. Für ihn ist lediglich bewiesen, daß sowohl Abkömmlinge des äußeren wie des mittleren Keimblattes Pigment bilden können. Aschoff (5) schließlich entscheidet sich für die lymphangio endotheliale Natur der Naevuszellen, will aber für die melanotischen Neubildungen ausnahmsweise auch eine epitheliale Genese gelten lassen.

Von der chronologischen Besprechung der Entwicklungsphasen der Pigmentzellfrage kann eine kurze Uebersicht über den Wandel und den jetzigen Stand der Anschauungen in der ihr engverwandten Pigmentfrage nicht getrennt werden, schon deswegen nicht, weil das Vorhandensein jenes eigentümlichen braunen Farbstoffes die eigentliche und ausschlaggebende Veranlassung zu dem Versuche gewesen ist, die Melanomfrage von einheitlichen Gesichtspunkten zu lösen. Wie wir gesehen haben, bisher allerdings ohne Erfolg! Man hat dieses

Pigment schlechthin als Melanin bezeichnet zu einer Zeit schon, wo es noch nicht möglich war, es anders als durch seine Farbeigenschaft zu charakterisieren und identifizieren. Und es kann daher auch nicht verwundern, wenn in den Arbeiten jener Zeit mannigfache Verwechslungen mit hämoglobinogenen Pigmenten statt hatten, die notwendigerweise auch Anlass zu irrigen Theorien über Genese und Funktion der „Pigmentzelle" haben mußten. Ich erinnere nur an den langwierigen Streit: Hämoglobinogen oder nicht!?, der besonders von Ehrmann (16) und seinen Schülern unter Berufung auf ausgedehnte entwicklungsgeschichtliche Betrachtungen aufs Entschiedenste im bejahenden Sinne verfochten wurde, heutigen Tages aber mit den gleichen Waffen bündig widerlegt ist. Während man aber bis in die neuste Zeit noch ausschließlich auf morphologische- und Tierversuchsstudien angewiesen war, hat uns die physiologisch-chemische Forschung jetzt noch die Möglichkeit der chemischen Charakterisierung des Pigmentes, wenn auch noch nicht einwandfrei geschaffen, so doch in nahe Aussicht gestellt. Die dadurch bedingte, scheinbare, momentane Erschwerung des Gebietes eröffnet in Wirklichkeit ganz neue Gesichtspunkte, mit deren Hülfe es zweifellos erst möglich sein wird, die morphologischen Studien zu ergänzen und völlige Klarheit in die noch immer sehr verworrene Pigmentfrage zu bringen.

Es ist nicht leicht, in kurzem Referat die Pigmentfrage historisch zu beleuchten, weil die Hauptgesichtspunkte, die fast in jeder Bearbeitung wiederkehren, in ihrer Bedeutung außerordentlich verschieden gewertet werden, so daß von einer gleichartig gleichmäßigen Entwicklung gar nicht die Rede sein kann. Wir können heute die Frage des melanotischen Pigmentes in folgende 3 große Gruppen gliedern:

1. Wo entsteht Pigment?
2. Wie entsteht Pigment?
3. Was ist Melanin?

Der ersten Frage wären einzureihen: Ist Melanin ein Zellprodukt; entsteht es in meso- oder ektodermalen Zellabkömmlingen; wird es den Zellen sekundär zugeführt oder autochthon gebildet. Der zweiten: Ist es Kern- oder Protoplasmaprodukt; spielt das Blutgefäßsystem bei der Entstehung eine direkte Rolle; sind physikalische oder chemische Reize notwendig, oder ist die Pigmentproduktion als eine spezifische Funktion der Zelle aufzufassen; während das Problem der Möglichkeit einer direkten Hämoglobingenese schon zur dritten Gruppe überführt, die in ihren äußersten Konsequenzen natürlich die Möglichkeit einer chemischen Analyse fordern muß. Es erhellt aus dieser Zusammenfassung ohne weiteres die oben erwähnte Schwierigkeit und ich beschränke mich daher auch auf eine chronologische Zusammenstellung, soweit sie für den pathologischen Anatomen von Interesse ist.

Die erste Bearbeitung der Frage verdanken wir Ritter (86), der auf Grund embryologischer Studien an den Sternzellen der Chorioidea zu einem ganz eigenartigen und bis heute nicht wieder aufgenommenem Resultat gelangte: Das Pigment sollte durch Auskristallisation des Kernes und des Kernkörperchens gebildet werden. Den ausgebildeten Zellen spricht er die Fähigkeit der Pigmentbildung ab. Seine Arbeit erscheint mir deswegen von besonderem Interesse, weil sie in morphologischer Richtung fast identifiziert werden kann mit den Befunden, die in neuster Zeit Meirowsky (63) und zum Teil auch Rössle (90) erhoben haben, wenngleich diese beiden Autoren durch ihre weit ausgedehnteren Untersuchungen zu völlig differenten Deutungen gelangen mussten.

Die nächsten Jahre brachten keine wesentliche Forderung, es erscheint im Gegenteil, als ob die ständige Frage: Hämoglobinogen oder nicht! eher zu einer Stagnation führte. Langhans (52) wollte als Erster den direkten Uebergang von zerfallenen Erythrocyten in das Protoplasma der Pigmentzelle gesehen haben. Seine Befunde fanden später durch Rosenstadt (88) eine eingehende Widerlegung. Gussenhauer (24) vertrat im wesentlichen die gleiche Ansicht wie Langhans, und meinte ferner, daß jeder Pigmentierung eine Stase in den regionären Blutgefäßen vorherginge; erst nach völliger Thrombose und Auflösung der Erythrocyten könnten dann die nächstgelegenen Zellen pigmentiert werden, demgegenüber aber Bloch (8) geltend machte, daß er Pigmentation in den unveränderten Endothelien der Gefäßwand beobachtet hatte. Es wird im übrigen in allen Arbeiten dieser Epoche ein außerordentlich großer Wert auf das Vorhandensein oder Fehlen von Eisen, bezw. Eisenoxydul, in dem körnigen Pigment gelegt und der positive Ausfall der Eisenreaktion immer zu Gunsten der Hämoglobingenese geltend gemacht. Oppenheimer (67), der einen melanotischen Tumor in toto extrahierte, geht sogar so weit, diesen Befund für die Hämoglobingenese zu verwerten, übersieht dabei aber vollkommen, daß an und für sich schon der geringste Blutkörperchenzerfall der in einem größeren Tumorknoten doch wohl immer statthat, zum positiven Ausfall der Reaktion genügt. Es erscheint überhaupt fraglos, daß die Bedeutung des Eisengehaltes außerordentlich überschätzt wurde. Denn ebensogut wie wir eisenfreie Blutpigmente kennen, deren direkte Entstehung aus Hämoglobin außer Frage steht, ebensogut ist es denkbar, daß durch metabolische Zelltätigkeit eine eisenhaltige Verbindung resultiert. Und so lange wir keine sichere chemische Ana-

lyse des Melanins besitzen, können wir daher auch den Eisengehalt kaum mit Berechtigung für die Identifizierung und Charakterisierung desselben verwerten.

Zu den Gegnern der autochthonen Melaningenese sind des weiteren Neumann (66), Aeby (1), v. Planner (73) und Kölliker (45) zu rechnen, die alle in der Lagerung der melanotischen Tumorzellen um den Blutgefäßmantel einen Fingerzeig für die Hämoglobingenese sahen.

Es war dabei bisher nie erörtert worden, ob eine bestimmte Zellart als Träger des Pigmentes zu gelten hätte, m. a. W., ob wir eine einheitliche Pigmentzelle für den ganzen Organismus annehmen dürfen. Riehl (85) machte erstmals diesen Versuch und deutete in diesem Sinne jene eigenartigen, sternförmigen Pigmentzellen mit langen verästelten Ausläufern, die vor ihm schon Waldeyer, Neuber und Kerker beschrieben hatten. Sie sollen perithelialer Natur sein und sekundär die Epithelien pigmentieren. Diese Befunde wurden in ausgedehnter Weise von Ehrmann (16) aufgenommen, der nach zahlreichen Einzelarbeiten seine Stellung zur Pigmentfrage schließlich in seinem bekannten Werk aus dem Jahre 1896 zusammenfasste: Alle Pigmentzellen sind einheitlicher Natur und spezifisch: sie entstammen dem Mesoderm und geben sekundär das Pigment durch Strömung an Epithelien ab: Melanoblasten. Das Pigment wird aus dem im Serum in feinster Weise suspendierten Hämoglobin gebildet. Eine metabolische Zelltätigkeit ist zu negieren, insbesondere soll die Pigmentation der Epidermis immer sekundär durch Melanoblasten der Cutis statthaben. Zu den gleichen Resultaten führten Karg (39) seine bekannten Transplantationsversuche: Er transplantierte Negerhaut auf die Haut eines Weißen und umgekehrt. Schon ein Jahr später konnte Loeb (55) durch eine ähnliche Versuchs-

reihe die Trugschlüsse der Karg'schen Beweisführung zeigen. Adashi (3), Kodis (44) und Plüschkoff (72) aber wiesen zu dem nach, daß Pigment in der Cutis nur auftritt, wenn die Epidermis vorher schon pigmentiert war. Die Strömungstheorie Ehrmanns bestand demnach nicht zu recht. Auch seine Theorien über die chemische Natur und die Herkunft des Pigmentes hielten weiteren Prüfungen nicht Stand. Jarisch (35) und Winkler (113) fanden nämlich durch außerordentlich zahlreiche und überzeugende embryologische Studien, daß das Pigment im Tierkörper ein Zellderivat ist, und schon zu einer Zeit im Embryo auftritt, wo noch kein Hämoglobin gebildet wird. Ehrmann ließ in der Folge diesen Einwand zwar gelten, glaubte aber an seine Richtigkeit nur bei originärpigmentierten Individuen, bei denen aber das Pigment noch von der mütterlichen Eizelle herstammen soll. Für die originär pigmentlosen läßt er die Frage offen. Ehrmanns Schüler Scherl (96) konnte in allen von ihm untersuchten Fällen das melanotische Pigment als eisenhaltig erweisen; es ist daher nicht verwunderlich, wenn er diesen Befund ganz besonders im Sinne seines Lehrers ausbeutet.

Weiterhin aber erweckten Ehrmanns Theorien kein sehr lebhaftes Echo mehr, fanden vielmehr eine Stütze nur noch in wenigen Arbeiten seiner Schule. Ich greife davon Philipson (71) heraus, der immer nur die Mastzellen der Cutis als Träger des Pigmentes beobachtet haben will. Umso zahlreicher aber mehren sich die Autoren, die einer autochthonen Pigmententstehung das Wort reden. Entwicklungsgeschichtlich begründet finde ich diese Lehre zum ersten Mal bei Retterer (79), der an Pferde- und Eselembryonen den Pigmentierungsvorgang in der Epidermis studierte. Mertsching (64) glaubt, daß der Kernzerfall die Ursache der Pigmentbildung ist, sieht also in dieser einen pathologischen Pro-

zeß. Post (75) hält die Pigmentierung der Epidermis für primär und sieht in der Pigmentation der Cutiszellen einen sekundären Vorgang, der als Stoffwechselregulation aufzufassen ist: Die Cutiszellen sollen das in den Epithelien autochthon und überschüssig gebildete Pigment aufnehmen und in den Saftspalten der Cutis abführen. Er führt als Stütze seiner Anschauung Schmorls Befunde an, der bei Negern die regionären Hautlymphdrüsen melanotisch pigmentiert gefunden hat. Scheuber (92) machte fernerhin geltend, daß bei der Gefäßlosigkeit der Epidermis von einer Haemoglobingenese nicht die Rede sein könne. Dieser Schlußfolgerung Scheubers kommt aber nur insofern Beweiskraft zu, als sie eine direkte Entstehung des Melanins aus zerfallenen Erythrocyten ausschließt. Dagegegen wäre aber immer noch die Möglichkeit der Ueberwanderung des Haemoglobins durch Diffussionsvorgänge denkbar. Es ist hier besonders an die auffallende Pigmentierung der basalen Epidermisschicht im Anschluß an ältere, subkutane Haemorrhagien, so besonders auch bei Narben infolge von ulcus cruris zu erinnern. Das gemeinsame Vorkommen beider Phänomene wird nur noch von wenigen bestritten; unter anderen machen Wieting und Hamdi (l. c.) darauf aufmerksam „daß eine alte Epidermispigmentierung noch niemals nach kutanen oder subkutanen Blutergüssen zurückgeblieben ist.“ In Wirklichkeit ist ein Zusammenhang aber gar nicht zu leugnen. Es zeigt sich dabei merkwürdigerweise, daß die Pigmentschollen der Subcutis im allgemeinen die Eisenreaktion geben, das der Epidermisepithelien dagegen niemals eisenhaltig gefunden wurde. Von einem einfachen Uebertritt des zerfallenen Haemoglobins kann demnach keine Rede sein. Ich möchte besonders unter Beachtung der Tatsache, daß fast in allen derartigen Fällen neben der Pigmentierung auch eine unregelmäßige Wuche-

rung der Epidermiszapfen anzutreffen ist, Epidermis- und Cuntispigmentierung nur insofern in gegenseitige Beziehungen bringen, als ich die Epidermispigmentierung als eine sekundäre auffasse, bedingt durch den durch die subkutanen Haemorrhagieen ausgelösten chronischen Reizzustand. Wucherung der Epidermiszapfen und Pigmentbildung in den Epithelien sind hier Komponenten der Zellfunktion, die durch das gleiche Moment ausgelöst werden: Die Epidermiszelle reagiert auf den chronischen Reiz durch eine gesteigerte physiologische Zelltätigkeit; es resultiert unregelmaßige Epithelwucherung und die Pigmentproduktion. Ganz ähnliche Verhältnisse beschreibt Anschütz (120) bei seinen Fällen von Diabetes mit Haemochromatose; Ueberall eisenhaltiges Pigment in der Cutis, die tieferen Epidermisschichten pigmentiert, und zwar auch in jenen Partien, unter denen die Cutis völlig pigmentfrei ist. Die Epidermiswucherungen fehlen hier, wie sie ja auch bei dem oben erwähnten Prozeß durchaus nicht mit Regelmäßigkeit anzutreffen sind. Bei Epidermispigmentierungen im Anschluß an Hyperaemie der Cutis (Sinapismen) werden sie immer vermißt. Sie scheinen mir daher nur durch schwerere Störungen angeregt zu werden, indeß die Epidermisepithelien eines viel geringeren Reizes zur Pigmentproduktion bedürfen.

Der Nachweis von Glykogen in den Zellen melanotischer Tumoren veranlasste Lubarsch (60), zu dem Schlusse, daß man in der Pigmentierung eine Aenderung des autochthonen Zellstoffwechsel zu sehen habe, die sekundär zur Einwanderung und Pigmentierung der Cutiselemente führe. Mit überzeugenden Beweisen traten ferner Kromayer (46), Schwalbe (100), D'Evant (13), Grund (27), sowie Wieting und Hamdi (114) für eine metabolische, epitheliale Pigmentgenese ein, die beiden Letzteren gehen schliesslich, wie schon früher

angedeutet, soweit, überhaupt nur eine epitheliale Pigmententstehung anzuerkennen, und demgemäß auch die Pigmentzellen der Chorioidea als Abkömmlinge der Retinaepithelien zu betrachten.

Sie stützen sich in ihren Befunden, auf ausgedehnte entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen und weisen ganz besonders auf die schon lange anerkannte Tatsache hin, daß Pigment in der menschlichen Chorioidea erst im 4. Monat des fatalen Lebens auftritt, zu einer Zeit also erst, wo die Pigmentierung der Retina vollkommen abgeschlossen ist.[1]) Das unregelmässige Auftreten kleiner Pigmentkugeln und -Schollen zwischen den Chorioidealelementen, das vielfach eine Lokalisation in der Umgebung von Gefässen erkennen läßt, macht es ihnen wahrscheinlich, daß eine Pigmentabfuhr von der Retina in die Sklera und die Optikusscheide auf dem Wege der Lymphbahnen statthatt.

Einen neuen Weg schlug Rößle (90) ein. Er fand beim Studium der malignen Melanome mit Hülfe einer kombinierten, neutralen Färbmethode eine Abhängigkeit von Quantität der Kernnukleolarsubstanz zur Intensität der Protoplasmapigmentierung, die ihn zur Aufstellung eines ganz bestimmten, regelmäßig wiederkehrenden Entwicklungszyklus der „Melanosarkomzellen“ führte. Nach seinen Befunden soll das Pigment im Protoplasma der Pigmentzelle aus der im Zellkern produzierten und aus dem Kern ausgetretenen Nukleolarsubstanz gebildet werden. Stark pigmentierte Zellen sind demgemäß indentisch mit erschöpften Zellen: aus diesem Grunde wohnt auch nur der unpigmentierten jungen Zelle die Fähigkeit maligner Wucherung inne. Als ausschlaggebenden Faktor

[1]) Ich selbst konnte mich von der Richtigkeit dieser Angabe überzeugen bei Durchsicht einer Reihe von Präparaten, die mir von Herrn Geheimen Rat Marchand in liebenwürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden.

für die Stärke der Pigmentierung glaubt er die Intensität der Blutversorgung ansprechen zu dürfen. Jäger (34) konnte sich von dieser Kernplasmarelation nicht überzeugen, ihm erscheint vielmehr die häufige Kernpyknose der stark pigmentierten Zellen lediglich als Ausdruck einer schweren Kernernährungsstörung, bedingt durch die dichte Suspension des Pigments im Protoplasma, nicht aber als Zeichen einer durch Ueberproduktion von Nukleolarsubstanz bedingten Kernerschöpfung.

Im Gegensatz zu Rößle sieht er in der pigmentierten junge, in den unpigmentierten dagegen ältere, zur Pigmentproduktion nicht mehr fähige Zellelemente. Zudem will er Rößles Befunde schon aus rein physiologisch-chemischen Gründen nicht gelten lassen: Aus Nuklein entstehe niemals Melanin, sondern ein myelinartiger Körper, wobei er allerdings den Beweis für diese Behauptung schuldig bleiben muß.

Die rein chemische Seite der Melaninfrage hat überhaupt bis in die letzten Jahre in der pathologisch-anatomischen Literatur eine mehr als stiefmütterliche Behandlung erfahren. Als einzige, unseren heutigen Kenntnissen und Anschauungen entsprechende Theorie kann man wohl die von Klebs (43) gelten lassen, der schon im Jahre 1889 schrieb: Melanin ist albuminogen und wahrscheinlich aus Melanogen, einem Nebennierenderrivat, abzuleiten. Berdez und Nenckis Analysen dagegen, die Schwefel im Melanin nachwiesen, kommt nur eine untergeordnete Bedeutung zu, jedenfalls haben sie keinerlei Klärung zu bringen vermocht. Eine ganz außerordentlichs Förderung aber verdanken wir den Arbeiten des Physiologen v. Fürth (21) und seiner Mitarbeiter Schneider (22) und Jerusalem (25), die durch exakte und ungemein scharfsinnige Versuche schließlich zu dem Resultat gelangten: Melanin entsteht aus dem Tyrosin

durch die Wirkung einer oxydativen Tyrosinase, vielleicht unter Mitwirkung eines autolytischen Fermentes. Neubergs (65) Befunde weichen insofern hiervon ab, als er in dem Adrenalin selbst die Muttersubstanz des Melanin sieht. Es ist diese Abweichung deswegen aber fast bedeutungslos, weil nach den neuesten Ergebnissen chemischer Forschung Tyrosin lediglich als Vorstufe des Adrenalin zu betrachten ist. Jaeger (34), der in physiologisch-chemischer Hinsicht ganz unverkennbar unter Neubergs Einfluß steht, glaubt, daß das enzymatische Ferment, welches als Oxydase aus Suprarenin Melanin bildet, unter pathologischen Verhältnissen von Leukocyten produziert wird; diese selbst sollen durch den artfremden Stoffwechsel ihrerseits wieder zur Sarkomatose angeregt werden. Ueber die Art und Weise der Pigmententstehung urteilt er: „Die Ferment-Suprareninbildung vollzieht sich unter Mitbeteiligung von Eiweißkomplexen des lebenden Protoplasmas, die infolge ihrer Verankerung an die beiden Melaninkomponenten dem Zellleib nunmehr als funktionslose, gleichsam fremde Gebilde einlagern und auf Grund ihrer zähflüssigen Beschaffenheit sich zu Pigmentkugeln abrunden.“ „Das Melanin der tierischen Zelle ist also ein Eiweißfarbstoff.“ Es würde zu weit führen, wenn ich auf die Deduktionen der vorgenannten Autoren im übrigen hier näher eingehen wollte.

Ich glaube aber den kurzen Ueberblick nicht schließen zu dürfen, ohne der zusammenfassenden, experimentell sehr eingehend fundierten Arbeit Meirowskys (63) Erwähnung getan zu haben, der in ausgedehnter Weise die Pigmentfrage studiert hat. Von seinen wichtigsten Befunden greife ich als für unser Thema interessant heraus: „Die Pigmentbildung ist zweifellos autochthon und kein einfacher Fermentprozeß. Die Chromatophoren entstehen direkt aus Epidermis-

epithelien. Das Cutispigment ist völlig unabhängig vom Epidermispigment. Bei der Entstehung des Pigments spielt die Nukleolarsubstanz eine ausschlaggebende Rolle. Sie wird vom Kern in das Protoplasma ausgestoßen, soll aber auch amöboider Bewegung fähig sein.“ In chemischer Beziehung charakterisiert er sie als „pyrenoide*) Substanz“ und schließt: „Damit ist ausgedrückt, daß wir es mit einer Substanz zu tun haben, die färberisch dieselbe Reaktion zeigt wie das Pyronin (= Plastin — Nukleolar-Masse), ohne daß damit die Natur dieses Kernmaterials als ausschließlich aus Nukleolarsubstanz praejudiziert wird. Dieser Austritt von pyrenoider Substanz ist aber nicht spezifisch für die Pigmentbildung. Damit diese statt hat, muß noch ein Plus, ein Agens, hinzukommen, das für die Pigmentbildung spezifisch ist.“

Die letzte Veröffentlichung Jaegers (34) hat in neuester Zeit zu einer außerordentlich scharfen wissenschaftlichen Polemik Veranlassung gegeben. Insbesondere hat sich die Kontroverse zwischen Meirowsky und Jaeger in einer Weise verschärft, die im Interesse einer gedeihlichen, gemeinschaftlichen Förderung des Themas lebhaft zu bedauern ist. Es ist dabei besonders verwunderlich, daß zu diesem Streit im Grunde genommen nicht der geringste Anlaß vorliegt. Die Befunde Meirowskys und Jaegers schließen einander nicht nur nicht aus, sie vermögen sich vielmehr ganz ungezwungen zu ergänzen: Jaeger (l. c.) kommt zu dem Ergebnis, daß das Melanin eine Ferment-Suprareninverbindung darstellt, die

*) Zum Verständnis der etwas unklaren Bezeichnungsweise Meirowskys, die auch Gegenstand der Kontroverse zwischen diesem und Jaeger bildet, bemerke ich, daß Meirowsky unter Pyrenin eine Kernsubstanz versteht, die durch dem von Pappenheim in die Farbtechnik eingeführten Farbstoff Pyronin elektiv rot gefärbt wird. Nach meinen eigenen Praeparaten kann ich sie von der Nukleolarmasse nicht unterscheiden.

sich nur unter Mitwirkung von Eiweißkomplexen des lebenden Protoplasmas bilden soll; er läßt aber die Frage nach dem Charakter und der Herkunft dieser Eiweißverbindung offen. Es ist naheliegend, ja fast selbstverständlich, sie in Rössles Nukleolar und Meirowskys pyrenoider Substanz zu sehen. Beide Autoren deuten sie als Kernsubstanz, die als Produkt der Kernfunktion aufzufassen ist und in spezifischer Weise bei der Pigmentbildung aus dem Kern in das Protoplasma ausgeschieden wird. Das von Meirowsky geforderte „spezifische Plus" haben wir alsdann in der Suprareninkomponente zu suchen, ohne daß durch eine solche Annahme die Befunde Jaegers irgendwie erschüttert wären.

Jedenfalls neige auch ich, um diesen Befund meiner Arbeit kurz vorweg zu nehmen, entschieden der Ansicht zu, daß der Kerntätigkeit bei der Pigmentbildung eine ausschlaggebende Rolle zukommt. Die Rößle'sche Entwicklungsreihe der Pigmentzelle kann ich zwar nicht bestätigen. Ich habe zum mindestens in meinen Präparaten keine derartig regelmäßigen Relationen zwischen Nuklein und Pigment konstatieren können, um mich mit Ueberzeugung auf Rößles Seite zu stellen, wenngleich ich die auffallend häufige Anwesenheit der „fuchsinophilen" Kernsubstanz in den Tumorszellen, sowohl den pigmentierten wie den unpigmentierten, ebenfalls gesehen habe. In Bindegewebskernen oder den Kernen zufällig angrenzender Organelemente habe ich sie andererseits stets vermißt, desgleichen in den Mutosen der Geschwulstzellen. Dagegen konnte ich durchgehends beobachten, daß in allen stark pigmentierten Zellen auch immer der Kern eine weit das Normale überschreitende Größe erreicht, eine Erscheinung, die besonders an depigmentierten Schnitten, bei denen die Chloreinwirkung noch kurz vor der totalen Depigmentierung unterbrochen wurde, zu sehen ist.

Es liegt bei der Regelmäßigkeit dieses Befundes auf der Hand, die Beziehungen zwischen Ausdehnung des Protoplasmas, resp. der Pigmentierung, zu der des Kernes in einer gegenseitigen Funktionsabhängigkeit zu suchen. Es ist dabei, m. E., gleichgültig, ob man die bei den intensivsten Graden der Pigmentierung häufig zu beobachtende Kernpyknose im Sinne einer Erschöpfung der Kernfunktion (nach Rößle), oder einer Ernährungsstörung infolge des im Protoplasma dicht angehäuften Pigments auffaßt (nach Jaeger). Zu ernstlichen Kontroversen erscheint mir die Streitfrage nicht wichtig genug.

Dagegen vermag ich nicht, über die chemische Natur des Melanins Positives zu berichten oder auch nur Jaegers Ergebnisse zu bestätigen. Die im zweiten Teil der Arbeit verwendeten Fälle eigneten sich nicht, weil mir nur in Formol gehärtetes Material zur Verfügung stand. Während der Fertigstellung der Arbeit aber hatte ich Gelegenheit frisches, 3 Tage im Eisschrank aufbewahrtes Material eines weiteren, einschlägigen, hier nicht weiter verwendeten Falles zu untersuchen, wobei es mir in erster Linie auf die chemische Prüfung des Pigmentes ankam. In Anlehnung an Neubergs Versuche (65) stellte ich mir Schüttelextrakte von Tumorknoten in Alkohol (95%) und physiologischer, steriler Kochsalzlösung her und setzte sie, nach wiederholtem Zentrifugieren und Filtrieren (bis zur Erzielung eines farblosen Filtrates) sowohl mit chemisch reinen Adrenalin in den verschiedensten Verdünnungen, als auch mit dem Extrakt frischer Nebennieren an. Die Mischungen wurden z. T. in der Kälte, z. T. bei Zimmertemperatur, z. T. im Brutschrank aufbewahrt; einige wurden dem Sonnenlichte ausgesetzt, um eine eventuelle Mitwirkung der ultravioletten Strahlen beurteilen zu können. Als Kontrolle diente reines Melanomextrakt.

Sämtliche Versuche fielen negativ aus: Ich konnte nirgends auch nur die geringste Braunfärbung konstatieren. Eine Ausbeutung meiner Resultate gegen Jaeger liegt mir aber vollkommen fern. Die Tatsache, daß ich aus äußeren Gründen leider erst 4 Tage post mortens das Material in die Hände bekam, verbietet dies schon an und für sich.

Literatur.

1. **Aeby,** „Die Herkunft des Pigmentes im Epithel". Centralblatt für die mediz. Wissenschaften. Nr. 16, 1885.
2. **Abesser,** „Ueber die Herkunft und die Bedeutung der in den sog. Naevi der Haut vorkommenden Zellhaufen". Virchow-Arch. 1901.
3. **Adashi,** „Hautpigment beim Menschen und beim Affen". Zeitschr. für Morphologie und Anthropologie. Bd. 6, 1889.
4. **Andry, Ch.,** „Ueber die epitheliale Natur der Naevuszellen". Monatshefte für praktische Dermatologie. Bd. 30, 1900.
5. **Aschoff, L.,** Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1909.
6. **Bauer, C.,** „Ueber endotheliale Hautwarzen und ihre Beziehung zum Sarkom". Virchow-Archiv Bd. 142, 1895.
7. **v. Bärensprung,** „Halbseitiger Naevus". Charité-Annalen Bd. 3, 1863.
8. **Bloch, C.,** „Ueber ein primäres, melanotisches Endotheliom der Leber". Archiv für Heilkunde. Bd. 16, 1875.
9. **Borrmann, L.,** „Die Entstehung und das Wachstum der Hautcarcinome nebst Bemerkungen über die Geschwülste im allgemeinen". Zeitschrift für Krebsforschung 1904.
10. **Demiéville, P.,** „Ueber die Pigmentflecke der Haut". Virchow-Archiv Bd. 81, 1880.
11. **Borst, M.,** „Die Lehre von den Geschwülsten". Wiesbaden 1902.
12. **Delbacno, C.,** „Epithelialer Naevus". Monatshefte für praktische Dermatologie. Bd. 22, 1896.
13. **D'Évant,** Atti academ. med. chirurg. Neapel. Bd. 56, 1902. (Zit. n. den Zoologischen Jahrbüchern 1902).
14. **Dürck,** Atlas und Grundriß der allgem. patholog. Histologie. Lehmanns med. Handatlanten. 1903.
15. **Eberth,** „Ueber die embolische Verbreitung der Melanosarkome". Virchow-Archiv Bd. 58, 1873.
16. **Ehrmann, S.,** „Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung". Wien 1896.
17. **Ehrmann** und **Oppenheimer,** „Ueber Melanoblasten, Hemicromasie und Faserung der Epithelzellen in breiten Condylomen". Archiv für Dermatol. und Syphilis. Bd. 65, 1903.
18. **Faverra, Della,** „Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentnaevi". Zieglers Beiträge, Bd. 43, 1908.

19. **Fick, S.,** „Zur Kenntnis der weichen, pigmentierten Naevi“. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 59, 1902.
20. **Frédéric,** „Zur Naevusfrage“. Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 69, 1904.
21. **v. Förth,** Zentralblatt f. allgem. Pathologie und pathologische Anatomie. Bd. 15, 1904.
22. **v. Förth** und **Schneider,** „Ueber tierische Tyrosinasen und ihre Beziehung zur Pigmentierung“. Hofmeisters Beiträge. Bd. 1, 1901.
23. **v. Fürth** und **Jerusalem,** „Zur Kenntnis der melanotischen Pigmente und der fermentativen Pigmentbildung“. Hofmeisters Beiträge. Bd. 10, 1907.
24. **Gussenbauer,** „Ueber Pigmentbildung in melanotischen Sarkomen und einfachen Melanomen der Haut“. Virchow-Archiv, Bd. 63, 1875.
25. **Grahl,** „Angeborener, ausgedehnter Naevus pigmentosus in Verbindung mit Pigmentflecken im Gehirn“. Zieglers Beiträge Bd. 39, 1906.
26. **Green, Leedham,** „Ueber Naevi pigmentosi und deren Beziehung zum Melanosarkom“. Virchow-Archiv Bd. 134, 1899.
27. **Grund, G.,** „Experimentelle Beiträge zur Genese des Epidermispigmentes“. Zieglers Beiträge. Festschrift für Arnold, 1905.
28. **v. Hansemann,** „Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste“. Berlin 1897.
29. **Hirschberg,** „Chromatophoroma medullae spinalis“. Virchow-Archiv Bd. 186, 1906.
30. **Dobbertin,** „Beitrag zur Kasuistik der Geschwülste“. Zieglers Beiträge Bd. 28, 1900.
31. **Hodara,** „Das Verhalten der Epithelfaserung während der Entwicklung der weichen Muttermäler und der alveolären Carcinome“. Monatshefte für praktische Dermatologie Bd. 25, No. 5.
32. **Jadassohn,** „Beiträge zur Kenntnis der Naevi“. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1898.
33. **Jaeger,** „Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde“. Virchow-Archiv Bd. 198, 1909.
34. Derselbe, „Die Entstehung des Melaninfarbstoffes“. Virchow-Archiv Bd. 198, 1909.
35. **Jarisch,** „Ueber die Bildung des Pigmentes in den Oberhautzellen“. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1892.
36. **Jerusalem,** siehe v. Fürth Nr. 23.
37. **Joseph, M.,** „Ueber Naevicarcinome“. Festschrift für Neumann 1900.
38. **Judalewitsch,** „Zur Histogenese der weichen Naevi“. Zieglers Beiträge Bd. 58, 1901.
39. **Karg,** „Studien über transplantierte Haut“. Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Anatomische Abteilung 1888.
40. **Katsurata,** „Ueber eine bedeutende Pigmentierung von Kapillar-

endothelien im Gehirn bei einer ausgedehnten Melanosarkomatose". Zieglers Beiträge Bd. 32, 1902.
41. **Kaufmann,** Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1901.
42. **Kawka, S.,** „Ueber das Melanosarkom". Berlin 1883.
43. **Klebs,** Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie Bd. 2, 1889.
44. **Kodis,** „Epithel und Wanderzelle in der Haut des Froschlarvenschwanzes". Archiv für Physiologie von Dubois-Raymond. Supplement für Physiologie 1889.
45. **Kölliker,** „Ueber die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden". Zeitschrift f. wissenschaftliche Zoologie Bd. 45, 1887.
46. **Kromayer,** „Oberhautpigment der Säugetiere". Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 42, 1893.
47. Derselbe, „Die Desmoplasie der Epithelzellen und ihre Bedeutung für die Pathologie". Verhandlung der deutschen pathologischen Gesellschaft. 7. Tagung, Berlin, Mai 1904.
48. Derselbe, Erwiderung auf den Aufsatz von Ribbert. Zieglers Beiträge Bd. 22, 1897.
49. **Kronpeter,** „Ueber Verbindungen, Verwandlungen und Uebergänge zwischen Epithel, Endothel und Bindegewebe bei den Embryonen, niederen Wirbeltieren und Geschwülsten". Zieglers Beiträge Bd. 37, 1904.
50. Derselbe, „Der Basalzellenkrebs". Monographie 1903.
51. Derselbe, „Ueber die Beziehung zwischen Epithel und Bindegewebe bei den Mischgeschwülsten der Haut und der Speicheldrüsen und über das Entstehen der Carcinomsarkome". Zieglers Beiträge Bd. 44, 1908.
52. **Langhans,** „Beobachtung über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben". Virchow-Archiv Bd. 49, 1880.
53. **Lanz, O.,** „Experimenteller Beitrag zur Frage der Uebertragbarkeit melanotischer Geschwülste". Festschrift für Kocher 1891.
54. **Larass,** „Beiträge zur Kenntnis der melanotischen Neubildungen". Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des hygienischen Institutes zu Posen. Herausgegeben von Lubarsch 1901.
55. **Loeb, L.,** „Transplantation of skin and the origin of pigment". Medicine V, p. 177—83, 1899.
56. Derselbe, „Ueber Transplantation von weißer Haut auf einen Defekt in schwarzer Haut und umgekehrt am Ohr des Kaninchens". 1897. Zitiert nach v. Fürth Nr. 21.
57. **Lewin, C.,** „Die bösartigen Geschwülste". Monographie 1909.
58. **Löwenbach, G.,** „Beitrag zur Histogenese der weichen Naevi". Virchow-Archiv Bd. 157, 1899.
59. **Lutz,** Journal of cutan and veneral diseases 1886.
60. **Lubarsch,** „Melanosarkom". Ergebnisse der allgemeinen Pathologie etc. Abteilung 2, 1895.

61. **Marchand, F.,** Medizinische Gesellschaft zu Leipzig. Sitzungsbericht der Münchner medizinischen Wochenschrift No. 34, 1907.
62. Derselbe, „Ueber die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, bes. zur Keimblattlehre". Verhandlung der deutschen pathol. Gesellschaft 1900.
63. **Möller, M.,** „Naevusstudien". Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 62, 1902.
63. **Meirowsky, E.,** „Ueber den Ursprung des melanotischen Pigments des Auges und der Haut". Monographie 1908.
64. **Mertsching,** „Histologische Studien uber Keratohyalin und Pigment". Virchow-Archiv Bd. 115, 1889.
65. **Neuberg,** „Zur chemischen Kenntnis der Melanome". Virchow-Archiv Bd. 192, H. 3, 1908.
66. **Neumann,** „Beiträge zur Kenntnis des pathologischen Pigmentes". Virchow-Archiv Bd. 60.
67. **Oppenheimer, O.,** „Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melatonischen Geschwülsten". Virchow-Archiv Bd. 106, 1886.
68. Derselbe, Zusammen mit Ehrmann. S. No. 16.
69. **Orth,** „Nebennierenmelanom mit Metastasen in Gehirn und Darm". Referat: Berliner klinische Wochenschrift No. 26, 1906.
70. **Pick, L.,** Primäre melanotische Geschwulst des unteren Dorsalmarkes". Referat: Berliner klinische Wochenschrift No, 26, 1906.
71. **Philipsohn,** „Ueber Hautpigment". Fortschritte der Medizin No. 6, 1890.
72. **Plüschkoff, J.,** „Beiträge zur Histologie der Haut bei Säugetieren". Kasan 1890.
73. **von Planner,** „Ein Fall von Naevus congenitus mit exzessiver Geschwulstbildung". Vierteljahresschrift f. Dermatologie u. Syphilis 1887.
74. **Pollio, G.,** „Ueber Pigmentnaevi". Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 63, 1902.
75. **Post H,** „Ueber normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde." Vichow-Archiv Bd. 135, 1894.
76. **Raevnna, E.,** „Beitrag zur Histogenese der melanotischen Hautgeschwülste." Virchow-Archiv Bd. 171, 1903.
77. **Retterer,** „Sur le hien et le mede de formation du pigment cutané chez mammiferes." Société de biologie 1887.
78. **Reines, S.,** „Zur Kenntnis der Basalzellencarcinome Kronpeters, speziell der basozellulären pigmentierten Naevicarcinome." Zieglers Beiträge, Bd. 39, 1906.
79. **v. Recklinghausen,** „Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen." Monographie 1882.
80. **Reinhardt,** Medizinische Klinik 1905. Bericht der medizinischen Gesellschaft zu Leipzig.
81. **Ribbert, H.,** „Ueber das Melanosarkom." Zieglers Beiträge Bd. 21, 1897.

82. **Derselbe,** Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologische Anatomie 1901.
83. **Riedel, R.,** „Beiträge zur Histologie und patholog. Anatomie der Lymphgefässe und Venen.“ Zentralblatt für allgemeine Pathologie usw. Bd. 9, Nr. 1. 1898.
84. **Riecke, E,** „Zur Naevusfrage“ Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 65, 1903.
85. **Riehl,** „Zur Kenntnis des Pigmentes im menschlichen Haare.“ Vierteljahrschrift für Dermatologie und Syphilis 1884.
86. **Ritter, C.,** Zur Histologie und Entwicklungsgeschichte des Auges.“ Archiv für Ophthalmologie Bd. 10. 1864.
87. **Rindfleisch und Harris,** „Eine melanotische Geschwulst des Knochenmarkes.“ Virchow-Archiv Bd. 50, 1897.
88. **Rosenstadt, B.,** „Studien über die Bildung und Abstammung des Hautpigmentes.„ Archiv für die mikroskopische Anatomie Bd. 50, 1897.
89. **Rosow,** „Ueber das körnige Augenpigment.“ Archiv für Ophthalmologie Bd. 9, 1863.
90. **Roeßle, R.,** Zeitschrift für Krebsforschung 1904.
91. **Derselbe,** „Die Rolle der Hyperaemie und des Alters in der Geschwulstbildung.“ Münchner Med. Wochenschrift Nr. 51, 1904.
92. **Scheuber, A.,** „Ueber den Ursprung der weichen Naevie.“ Archiv für Dermatologie und Syphilis. Festschrift für Pick 1892.
93. **Schieck. J.,** „Zur Frage des Vorkommens der Eisenreaktion in den Melanosarkom der Chorioidea.“ Festschrift für Arnold, Zieglers Beiträge 1905.
94. **Simon,** „Ueber Naevi.“ Archiv für Dermatologie und Syphilis 1882.
95. **Schmauß, H.,** Grundriß der pathologischen Anatomie, Wiesbaden 1907.
96. **Scherl, J.,** „Untersuchungen über das Pigment des Auges.“ Archiv für Ophthalmologie Bd. 39, 1903.
97. **Schneider,** Zusammen mit v. Fürth, S. 22.
98. **Schmorl,** „Die histologischen Färbmethoden.“ Monographie.
99. **Schmidt, M. B,** „Ueber Haemosiderien und Melanin.“ Vircho-Archiv Bd. 163. 1901.
100. **Schwalbe, G.,** „Ueber den Farbwechsel winterweißer Tiere.“ Morphologische Arbeiten. Herausgegeben von Schwalbe Bd. 2, 1893.
101. **Schütz, J.,** „Naevusbilder und -Betrachtungen.“ Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 63, 1902.
102. **Staffel,** „Zr Genese des Hauptpigmentes.“ Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft 1905.
103. **Tieche, M.,** „Ueber benigne Melanone“ (Chromatophorome der Haut). Virchow Archiv Bd. 186, 1906.
104. **Trambusti,** „Ueber den Kern und die Teilung der Sarkomzellen.“ Zieglers Beiträge Bd. 22, 1897.
105. **Thoma,** Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie 1894.

106. **Unna, G.,** Berliner klinische Wochenschrift, 30. Jahrgang Nr. 1, 1893 „Naevi und Naevicarcinomen."
107. **Derselbe,** Die Histologie der Hautkrankheiten, in Orths Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie 1894.
108. **Virchow,** Die krankhaften Geschwülste 1863.
109. **Versé, M.,** Demonstration eines malignen melanotischen Tumors des Praeputium clitoridis mit verbreiteten Metastasen. Mediz. Gesellschaft zu Leipzig. Referat Münch. Wochenschrift Nr. 13, 1909.
110. **Vieullemier,** „Melanosarkome." Zieglers Beiträge Bd. 23, 1898.
111. **Waelsch, L.,** „Ueber die aus weichen Naevis entstandenen, bösartigen Geschwülste." Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 49, Heft 1, 1899.
112. **Wiener, G.,** „Ueber ein Melanosarkom des Rektums und die melanotischen Geschwülste im allgemeinen." Zieglers Beiträge Bd. 25, Heft 1, 1899.
113. **Winkler, F.,** „Zur Frage nach dem Ursprung des Pigmentes." Mitteilungen des embryologischen Instituts zu Wien. Heft 5 1892.
114. **Wieting und Hamdi,** „Ueber die physologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblasten. Ein primäres Melanoblastom der Gallenblase." Zieglers Beiträge Bd. 42, 1907.
115. **Ziegler,** Lehrbuch der allgemeinen u speziellen Pathologie. Jena 1906.
116. **Durante,** Zitiert nach Pianese: „Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms." Zieglers Beiträge 1. Supplemeet 1896.
117. **Marchand, F.,** „Ueber die Veränderungen der Peritonealendothelien (Deckzellen) bei der Einheilung kleiner Fremdkörper." Verhandlung der deutschen pathologischen Gesellschaft 1898.
118. **Derselbe,** „Der Prozeß der Wundheilung". Deutsche Chirurgie 1901.
119. **Soldan,** „Ueber die Beziehung der Pigmentmäler zur Neurofibromatose." Archiv für klinische Chirurgie Bd. 59, 1899.
120. **Anschütz, W.,** Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der allgemeinen Haemochromatose und der Pankreasschrumpfung". Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 62, 1899.

Lebenslauf.

Ich, Richard Stephan, wurde in B.-Baden am 22. Mai 1886 als Sohn des Gasthofbesitzers Emil Stephan und seiner Gemahlin Anna, geb. Lepold, geboren. Nach Absolvierung des Realgymnasiums in meiner Heimatstadt bezog ich im Oktober 1904 die Universität Freiburg i. B., um mich dem Studium der Medizin zu widmen. In Kiel bestand ich im Frühjahr 1907 das Physikum. Die letzten Semester des klinischen Studiums verbrachte ich in Leipzig, wo ich, nach 10 semestrigem Studium, im Dezember 1909 die medizinische Staatsprüfung beendete. Am 1. Januar 1910 trat ich als Medizinalpraktikant am pathologischen Institut der Universität Leipzig ein.

Ich nehme an dieser Stelle die Gelegenheit wahr, allen meinen akademischen Lehrern aufrichtigen Dank zu sagen.